

**DELPHION****RESEARCH****PRODUCTS****INSIDE DELPHION****Log Out** **Work Files** **Saved Searches****My Account****Search:** Quick/Number Boolean Advanced Derwent**The Delphion Integrated View****Get Now:** ☒ **PDF** | [More choices...](#)**Tools:** Add to Work File: [Create new Work](#)**View:** [INPADOC](#) | **Jump to:** [Top](#) ☒ **Go to:** [Derwent](#)☒ **Email****Title:** **JP04273892A2: NEW 21-SUBSTITUTED STEROID COMPOUND****Derwent Title:** Novel 21-substituted steroid cpds. - have excellent antiinflammatory action, used for treating and preventing inflammatory diseases  
[\[Derwent Record\]](#)**Country:** **JP** Japan**Kind:** **A****Inventor:** **HORI KIMIHIKO;**  
**SUZUKI YASUTO;**  
**MORIOKA TOMONORI;**  
**MORIWAKI SHIGERU;**  
**SAKAMOTO KEIKO;**  
**TSUCHIYA SHUICHI;****Assignee:** **KAO CORP**  
[News, Profiles, Stocks and More about this company](#)**Published / Filed:** **1992-09-30 / 1991-02-27****Application Number:** **JP1991000033118****IPC Code:** **C07J 7/00; A61K 31/57; A61K 31/57;****Priority Number:** **1991-02-27 JP1991000033118****Abstract:** **PURPOSE:** To provide the subject new compound useful for the prevention, care and treatment of inflammatory diseases in general owing to its excellent antiinflammatory action and having extremely low side effect.**CONSTITUTION:** A 21-substituted steroid compound of formula I (X is Y are H or halogen; R1 is H, lower alkyl, etc.; R2 is H, phenyl, etc.; R3 is lower alkyl; R2 is not H when R1 is methyl), e.g. 21-[2-(acetlamino)-4-methylthio-1-oxobutoxy]-9-fluoro-11 $\beta$ ,17-dihydroxy-16 $\beta$ -methylpregna-1,4-diene-3,20-dione. The compound of formula can be produced by reacting a 21-iodosteroid of formula II with an N-protected amino acid of formula III in an inert solvent (e.g. acetone) in the presence of a base (e.g. pyridine) preferably at 10-50°C.**COPYRIGHT:** (C)1992,JPO&Japio**Family:** **None****Other Abstract Info:** **DERABS C92-384550 DERC92-384550**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平4-273892

(43) 公開日 平成4年(1992)9月30日

(51) Int.Cl. <sup>5</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 J 7/00		7180-4C		
A 6 1 K 31/57	A B E	7252-4C		
	A D A	7252-4C		

審査請求 未請求 請求項の数 2 (全 6 頁)

(21) 出願番号	特願平3-33118	(71) 出願人	000000918 花王株式会社 東京都中央区日本橋茅場町1丁目14番10号
(22) 出願日	平成3年(1991)2月27日	(72) 発明者	堀 公彦 栃木県宇都宮市江曾島町1348-2
		(72) 発明者	鈴木 康人 栃木県芳賀郡市貝町市塙4594
		(72) 発明者	森岡 智紀 栃木県芳賀郡市貝町赤羽2606-6
		(72) 発明者	森脇 繁 栃木県宇都宮市石井町2990-2
		(74) 代理人	弁理士 有賀 三幸 (外2名)

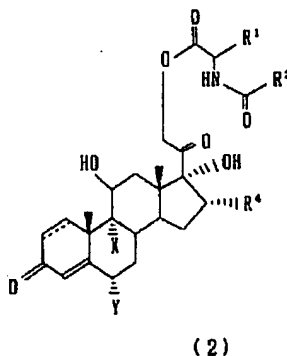
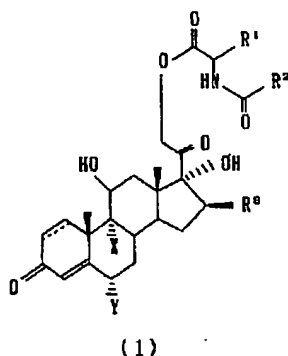
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 新規な21-置換ステロイド化合物

(57) 【要約】

【構成】 一般式 (1) 及び (2)

\* 【化1】



(式中、X及びYは同一又は異なって、水素原子又はハロゲン原子を示し、R<sup>1</sup>は水素原子、低級アルキル基、アルキルチオアルキル基又はベンジル基を示し、R<sup>2</sup>は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基又はフェニル基を示し、R<sup>3</sup>は低級アルキル基を示し、R<sup>4</sup>は水素原子又は低級アルキル基を示し、1-2位間の破線は二

重結合があってもよいことを示す。で表される21-置換ステロイド化合物。

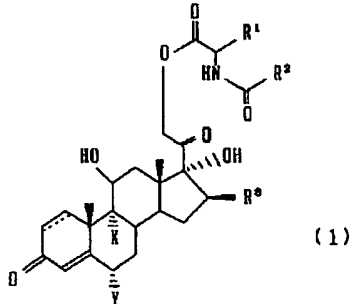
【効果】 優れた抗炎症作用を有するため、炎症性疾患全般の予防、治療、処置に使用することができ、しかも副作用が極めて少ないものである。

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式(1)

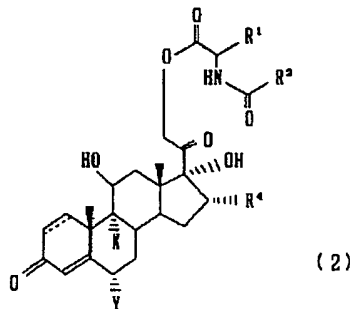
【化1】



(式中、X及びYは同一又は異なって、水素原子又はハロゲン原子を示し、R<sup>1</sup>は水素原子、低級アルキル基、アルキルチオアルキル基又はベンジル基を示し、R<sup>2</sup>は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基又はフェニル基を示し、R<sup>3</sup>は低級アルキル基を示し、1-2位間の破線は二重結合があってもよいことを示す。ただし、R<sup>1</sup>がメチルチオエチル基のとき、R<sup>2</sup>は水素原子で

【請求項2】 一般式(2)

【化2】



(式中、X及びYは同一又は異なって、水素原子又はハロゲン原子を示し、R<sup>1</sup>は水素原子、低級アルキル基、アルキルチオアルキル基又はベンジル基を示し、R<sup>2</sup>は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基又はフェニル基を示し、R<sup>4</sup>は水素原子又は低級アルキル基を示し、1-2位間の破線は二重結合があってもよいことを示す。ただし、R<sup>1</sup>がメチルチオエチル基のとき、R<sup>2</sup>は水素原子ではなく、又、R<sup>1</sup>がメチルチオエチル基で、R<sup>2</sup>及びR<sup>4</sup>がメチル基、Xがフッ素原子、Yが水素原子となることはない。)で表される21-置換ステロイド化合物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、新規なステロイド化合物に関する。

【0002】

【従来の技術及び発明が解決しようとする課題】ステロ

2

イド剤は皮膚疾患治療に欠くことができない重要な治療薬である。その適用範囲は炎症性疾患全般に渡っており、例えば接触性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、貨幣状湿疹、ウィダール苔癬、主婦湿疹、痒疹虫刺症、薬疹、中毒疹、乾癬、掌蹠膿疱症、扁平苔癬、光沢苔癬、毛孔性紅色粗糠疹、ジベルばら色粗糠疹、紅斑症、紅皮症、円盤上紅斑性狼瘡、天疱瘡、類天疱瘡、ジュリーング疱疹状皮膚炎、円形脱毛症、尋常性白斑、サルコイドーシス、ケロイド、肥厚性瘢痕、慢性副腎皮質機能不全、リウマチ、気管支喘息、潰瘍性大腸炎等、かなり広範囲で使用されている。

【0003】しかし、これらステロイド剤適用患者の多くは、身体の大範囲にわたり長期投与を必要とする難治性皮膚患者であるため、医師によるステロイド剤の投与方法の工夫(包帯密封法等)や、患者に対する投与方法の指導を行っているにもかかわらず、未だに副作用が問題となっている。この副作用としては、例えば、皮膚萎縮、ステロイドざ瘡、ステロイド酒さ、色素脱失、感染症等の局所副作用を始め、まれに、クッシング様症状、小児における発育遅延、骨粗鬆症等の全身副作用も起こり得る。

【0004】これら問題を解決するため、N-保護アミノ酸によって誘導されたアシルオキシ基で置換したステロイド化合物(例えば特開昭46-1174号等)が報告されているが、未だ充分満足できるものではなかった。

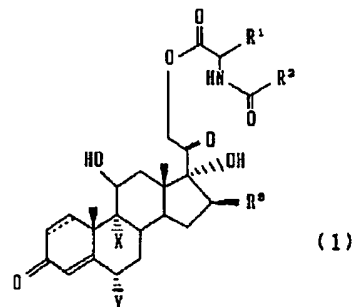
【0005】従って、これら難治性皮膚患者の早期快癒が可能な強い薬理作用を有し、しかも副作用の影響が極めて少ないステロイド化合物の開発が望まれていた。

【0006】

30 【課題を解決するための手段】かかる実情において、本発明者らは鋭意研究を行った結果、後記一般式(1)及び(2)で表される21位をN-保護アミノ酸から誘導されるアシルオキシ基で置換したステロイド化合物が、高い抗炎症効果を示し、しかも副作用が極めて少ないことを見出し、本発明を完成した。

【0007】すなわち、本発明は、次の一般式(1)及び(2)

【化3】

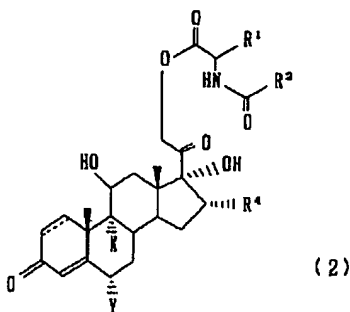


(式中、X及びYは同一又は異なって、水素原子又はハロゲン原子を示し、R<sup>1</sup>は水素原子、低級アルキル基、

3

アルキルチオアルキル基又はベンジル基を示し、 $R^2$ は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基又はフェニル基を示し、 $R^3$ は低級アルキル基を示し、1-2位間の破線は二重結合があってもよいことを示す。ただし、 $R^1$ がメチルチオエチル基のとき、 $R^2$ は水素原子ではない。）

【化4】



(式中、X及びYは同一又は異なって、水素原子又はハロゲン原子を示し、 $R^1$ は水素原子、低級アルキル基、アルキルチオアルキル基又はベンジル基を示し、 $R^2$ は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基又はフェニル基を示し、 $R^4$ は水素原子又は低級アルキル基を示す\*

10

\*し、1-2位間の破線は二重結合があってもよいことを示す。ただし、 $R^1$ がメチルチオエチル基のとき、 $R^2$ は水素原子ではなく、又、 $R^1$ がメチルチオエチル基で、 $R^3$ 及び $R^4$ がメチル基、Xがフッ素原子、Yが水素原子となることはない。)で表される21-置換ステロイド化合物を提供するものである。

【0008】本発明において、一般式(1)及び(2)

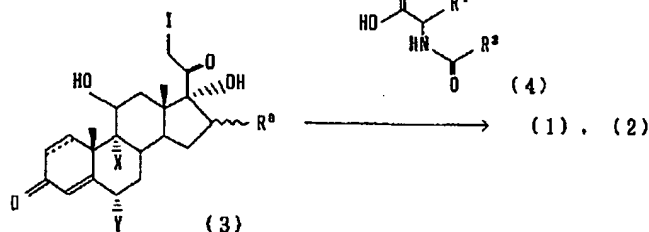
中、X及びYで表されるハロゲン原子としては、塩素、フッ素、臭素又はヨウ素原子が挙げられる。また、

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及び $R^4$ で表される低級アルキル基としては、炭素数1~7の直鎖又は分岐鎖のアルキル基、例えばメチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、t-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ヘキシル基等が挙げられ、 $R^1$ のうちアルキルチオアルキル基としては、例えばメチルチオエチル基、エチルチオエチル基等が挙げられ、 $R^2$ のうち低級アルコキシ基としては、炭素数1~6のアルコキシ基、例えばメトキシ基、エトキシ基、n-ブトキシ基、t-ブトキシ基等が挙げられる。

20

【0009】本発明の21-置換ステロイド化合物は、例えば次の反応式に従って製造することができる。

【化5】



すなわち、一般式(3)で表される21-ヨードステロイドと一般式(4)で表されるN-保護アミノ酸とを塩基の存在下で反応させることにより、本発明ステロイド化合物(1)及び(2)を製造することができる。原料となる21-ヨードステロイド(3)は、例えば特開昭46-1174号、特開昭48-15863号公報等に記載の公知の方法により合成することができる。また、塩基としては、例えばピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアミノピリジン、4-ピロリジノピリジン等が挙げられる。

【0010】反応は、21-ヨードステロイド(3)、これに対し1~10等量のN-保護アミノ酸(4)及び1~10等量の塩基を、反応に関与しない溶媒、例えばケトン系溶媒中で、-10~150℃、好ましくは10~50℃で30分~8時間攪拌することにより行われる。ここで、ケトン系溶媒としては、例えばアセトン、メチルエチルケトン等を使用することができる。

【0011】なお、これらの反応により得られた本発明のステロイド化合物(1)及び(2)は、既知の方法、例えばカラムクロマトグラフィー、再結晶等により、分

40

離精製することができる。

【0012】

【実施例】次に、実施例を挙げて、本発明を更に詳細に説明するが、本発明はこれら実施例に限定されるものではない。

実施例1

21-[2-(アセチルアミノ)-4-メチルチオ-1-オキソプロトキシ]-9-フルオロ-11 $\beta$ , 17-ジヒドロキシ-16 $\beta$ -メチルプレグナ-1, 4-ジエン-3, 20-ジオン (化合物番号1)の合成: 21-ヨードベタメサゾン4.00gとN-アセチル-L-メチオニン4.57gを乾燥アセトン40mlに溶解し、室温でよく攪拌しながらトリエチルアミン6.76mlを滴下した。反応液を湯浴で30℃に保ち、3時間攪拌した後、減圧下で溶媒を除去し、その残留物をクロロホルムで抽出した。有機層を蒸留水及び飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。これを濾過した後、溶媒を除去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによりクロロホルム-メタノールで溶出した。次いで、溶媒

5

を留去し、アセトン-n-ヘキサンより再結晶したところ、標記化合物1.76gを得た。

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0.90(s, 3H), 1.01(d, 3H, J=7Hz), 1.23-2.70(m, 14H), 1.49(s, 3H), 1.86(s, 3H), 2.07(s, 3H), 4.14(br. s, 1H), 4.46(m, 1H), 4.93(s, 2H), 5.33(d, 1H, J=7Hz), 5.34(s, 1H), 6.01(s, 1H), 6.20(dd, 1H, J=2, 10Hz), 7.29(d, 1H, J=10Hz), 8.78(d, 1H, J=8Hz)

IR ν<sub>max</sub> (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3424, 2944, 1724, 1668, 1624, 1550, 1416, 1250, 1066, 890

#### 【0013】実施例2

9-フルオロ-21-[2-(ホルミルアミノ)-4-メチル-1-オキソペンタオキシ]-11β, 17-ジヒドロキシ-16β-メチルプレグナ-1, 4-ジエン-3, 20-ジオン (化合物番号2) の合成: 21-ヨードベタメサゾン4.00gとN-ホルミル-L-ロイシン3.80gを用い、実施例1と同様にして、標記化合物1.94gを得た。

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0.89(d, 3H, J=7Hz), 0.91(s, 3H), 0.94(d, 3H, J=7Hz), 1.06(d, 3H, J=7Hz), 1.23-2.69(m, 14H), 1.50(s, 3H), 4.12(br. s, 1H), 4.49(m, 1H), 4.89(d, 1H, J=20Hz), 4.96(d, 1H, J=20Hz), 5.32(m, 1H), 5.35(s, 1H), 6.01(s, 1H), 6.22(d, 1H, J=12Hz), 7.29(d, 1H, J=12Hz), 8.07(s, 1H), 8.49(d, 1H, J=9Hz)

IR ν<sub>max</sub> (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3408, 2960, 1730, 1664, 1622, 1516, 1456, 1194, 1144, 890

#### 【0014】実施例3

9-フルオロ-21-[2-(ホルミルアミノ)-1-オキソエトキシ]-11β, 17-ジヒドロキシ-16β-メチルプレグナ-1, 4-ジエン-3, 20-ジオン (化合物番号3) の合成: 21-ヨードベタメサゾン4.00gとN-ホルミルグリシン2.46gを用い、実施例1と同様にして、標記化合物0.81gを得た。

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0.92(s, 3H), 1.01(d, 3H, J=7Hz), 1.38-2.71(m, 12H), 1.49(s, 3H), 4.01(d, 1H, J=6Hz), 4.14(br. s, 1H), 4.86(d, 1H, J=18Hz), 5.11(d, 1H, J=18Hz), 5.31(d, 1H, J=5Hz), 5.37(s, 1H), 6.00(s, 1H), 6.21(d, 1H, J=10Hz), 7.28(d, 1H, J=10Hz), 8.11(s, 1H), 8.45(t, 1H, J=7Hz)

IR ν<sub>max</sub> (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3444, 2932, 1764, 1732, 1688, 1660, 1618, 1506, 1456, 1410, 1390, 1194, 896

#### 【0015】実施例4

21-[2-(アセチルアミノ)-1-オキソエトキシ]-9-フルオロ-11β, 17-ジヒドロキシ-16β-メチルプレグナ-1, 4-ジエン-3, 20-ジオン (化合物番号4) の合成: 21-ヨードベタメサゾン4.00gとN-アセチルグリシン2.80gを用い、実施例1と同様にして、標記化合物1.88gを得た。

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0.92(s, 3H), 1.01(d, 3H, J=7Hz), 1.22-2.70(m, 11H), 1.50(s, 3H), 1.87(s, 3H), 3.94(d, 2H, J=6Hz), 4.14(br. s, 1H), 4.86(d, 1H, J=18Hz), 5.02(d, 1H, J=

6

18Hz), 5.30(d, 1H, J=4Hz), 5.38(s, 1H), 6.01(s, 1H), 6.22(dd, 1H, J=2, 10Hz), 7.29(d, 1H, J=10Hz), 8.34(t, 1H, J=7Hz)

IR ν<sub>max</sub> (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3464, 2948, 1752, 1726, 1662, 1622, 1550, 1446, 1196, 1184, 1054, 896

#### 【0016】実施例5

9-フルオロ-21-[2-(ホルミルアミノ)-3-フェニル-1-オキソプロピルオキシ]-11β, 17-ジヒドロキシ-16β-メチルプレグナ-1, 4-ジエン-3, 20-ジオン (化合物番号5) の合成: 21-ヨードベタメサゾン4.00gとN-ホルミル-L-フェニルアラニン4.60gを用い、実施例1と同様にして、標記化合物3.50gを得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.06(s, 3H), 1.15(d, 3H, J=7Hz), 1.20-3.50(m, 12H), 1.54(s, 3H), 2.04(s, 3H), 4.29(d, 1H, J=9Hz), 4.90(d, 1H, J=18Hz), 4.94-5.08(m, 1H), 5.12(d, 1H, J=18Hz), 6.08(s, 1H), 6.20-6.40(m, 2H), 7.27(m, 6H), 7.94(s, 1H)

IR ν<sub>max</sub> (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3416, 2944, 1750, 1730, 1662, 1622, 1608, 1520, 1456, 1248, 890

#### 【0017】実施例6

9-フルオロ-21-[2-(ホルミルアミノ)-1-オキソヘキシルオキシ]-11β, 17-ジヒドロキシ-16β-メチルプレグナ-1, 4-ジエン-3, 20-ジオン (化合物番号6) の合成: 21-ヨードベタメサゾン0.80gとN-ホルミル-L-ノルロイシン0.76gを用い、実施例1と同様にして、標記化合物0.28gを得た。

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0.91(s, 6H), 1.02(d, 3H, J=7Hz), 1.20-2.80(m, 17H), 1.50(s, 3H), 4.14(s, 1H), 4.43(m, 1H), 4.94(t, 2H, J=19Hz), 5.30(s, 1H), 5.35(s, 1H), 6.01(s, 1H), 6.22(d, 1H, J=10Hz), 7.29(d, 1H, J=10Hz), 8.07(s, 1H), 8.50(d, 1H, J=8Hz)

IR ν<sub>max</sub> (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3392, 2960, 1750, 1730, 1662, 1622, 1522, 1248, 1052, 880

#### 【0018】実施例7

21-[2-(t-ブトキシカルボニルアミノ)-4-メチルチオ-1-オキソプロトキシ]-9-フルオロ-11β, 17-ジヒドロキシ-16β-メチルプレグナ-1, 4-ジエン-3, 20-ジオン (化合物番号7) の合成: 21-ヨードベタメサゾン4.00gとN-t-ブトキシカルボニル-L-メチオニン6.00gを用い、実施例1と同様にして、標記化合物2.17gを得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.05(s, 3H), 1.15(d, 3H, J=7Hz), 1.20-2.70(m, 17H), 1.44(s, 9H), 1.51(s, 3H), 2.14(s, 3H), 4.36(d, 1H, J=9Hz), 4.51(m, 1H), 4.86(d, 1H, J=18Hz), 5.09(d, 1H, J=18Hz), 5.25(d, 1H, J=8Hz), 6.11(s, 1H), 6.33(d, 1H, J=2, 10Hz), 7.25(d, 1H, J=10Hz)

IR ν<sub>max</sub> (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3444, 2944, 1750, 1730, 1662, 1622, 1512, 1456, 1250, 1052, 890

## 【0019】実施例8

21-〔2-(ベンゾイルアミノ)-4-メチルチオ-1-オキソプロキシ]-9-フルオロ-11β, 17-ジヒドロキシ-16β-メチルプレグナ-1, 4-ジエン-3, 20-ジオン (化合物番号8) の合成: 21-ヨードベタメサゾン4.00gとN-ベンゾイル-L-メチオニン6.05gを用い、実施例1と同様にして、標記化合物1.81gを得た。

NMR(CDCI<sub>3</sub>) δ: 1.03(s, 3H), 1.14(d, 3H, J=7Hz), 1.20-2.80(m, 17H), 1.52(s, 3H), 2.15(s, 3H), 4.30(d, 1H, J=9Hz), 4.80-5.20(m, 3H), 6.10(s, 1H), 6.31(dd, 1H, J=2, 10Hz), 7.10-7.60(m, 5H), 7.79(s, 1H), 7.80(d, 1H, J=8Hz)

IR ν<sub>max</sub> (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3436, 2944, 1750, 1730, 1668, 1624, 1582, 1454, 1396, 1248, 1052, 890

## 【0020】実施例9

21-〔2-(アセチルアミノ)-3-エチルチオ-1-オキソプロピルオキシ]-9-フルオロ-11β, 17-ジヒドロキシ-16β-メチルプレグナ-1, 4-ジエン-3, 20-ジオン (化合物番号9) の合成: 21-ヨードベタメサゾン2.00gとN-アセチル-S-エチルシステイン2.90gを用い、実施例1と同様にして、標記化合物2.00gを得た。

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0.99(s, 3H), 1.05(d, 3H, J=7Hz), 1.19(t, 3H, J=7Hz), 1.28-3.11(m, 15H), 1.50(s, 3H), 1.88(s, 3H), 4.15(br. s, 1H), 4.55(m, 1H), 4.89(d, 1H, J=18Hz), 5.00(d, 1H, J=18Hz), 5.32(d, 1H, J=4Hz), 5.36(s, 1H), 6.00(s, 1H), 6.21(d, 1H, J=2, 10Hz), 7.29(d, 1H, J=10Hz), 8.40(d, 1H, J=8Hz)

IR ν<sub>max</sub> (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3432, 2944, 1750, 1728, 1664, 1622, 1540, 1456, 1304, 1180, 1056, 890

## 【0021】試験例

(抗炎症作用の試験方法) 本発明化合物及び比較薬物(吉草酸ベタメタゾン)の各々を、5%クロトン油含有起炎剤(クロトン油(和光純薬工業(株)製): エーテル: ピリジン: 水=5: 70: 20: 5)を基剤として10<sup>-3</sup>M濃度に調製し被験液とした。1群5匹のWistar系雄性ラット(5週齢)に被験液並びに対照群として基剤のみを特性ピンセットに固定した円形フェルトに浸潤

させ(400μl/フェルト、800μl/耳)、右耳介の両側をピンセットによって15秒間はさみ、一定圧(500g重)で塗付した。6時間後に両耳介をパンチ(φ9mm)にて、打抜き、耳介重量を測定した。各ステロイドの抗炎症作用の指標として、基剤に基づく右耳介の重量増加に対する被験液による抑制率を下記の式より求めた。

$$\text{浮腫抑制率(\%)} = 100 - Y/Z \times 100$$

Y: 被験液を塗付したラットの右耳介と無処置の左耳介との重量差(mg)

Z: 基剤のみを塗付した対照群の右耳介と無処置の左耳介との重量差(mg)

被験液処理群の左右の重量差の平均値と基剤のみを塗付した対照群の左右の重量差の平均値の比較検定はt-検定を用いた。

(試験結果) 結果を表1に示す。

【表1】

化合物番号	浮腫抑制率(%)
1	70.5
2	79.3
3	62.4
4	69.0
吉草酸ベタメタゾン	23.0

## 【0022】

【発明の効果】本発明の21-置換ステロイド化合物(1)及び(2)は、強い抗炎症作用を有するため、接触性皮炎、アトピー性皮炎、脂漏性皮炎、貨幣状湿疹、ウィダール苔癬、主婦湿疹、痒疹虫刺症、薬疹、中毒疹、乾癬、掌蹠膿疱症、偏平苔癬、光沢苔癬、毛孔性紅色糠疹、ジベルばら色糠疹、紅斑症、紅皮症、円盤上紅斑性狼瘡、天疱瘡、類天疱瘡、ジューリング疱疹状皮膚炎、円形脱毛症、尋常性白斑、サルコイドーシス、ケロイド、肥厚性瘢痕、慢性副腎皮質機能不全、リウマチ、気管支喘息、潰瘍性大腸炎等の炎症性疾患全般の予防、治療、処置に使用することができ、しかも副作用が極めて少ないものである。

## 【手続補正書】

【提出日】平成3年4月9日

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0008

【補正方法】変更

【補正内容】

【0008】本発明において、一般式(1)及び(2)中、X及びYで表されるハロゲン原子としては、塩素、フッ素、臭素又はヨウ素原子が挙げられる。また、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>で表される低級アルキル基としては、炭素数1~7の直鎖又は分岐鎖のアルキル基、例えばメチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、t-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ヘキシル基等が挙げられ、R<sup>1</sup>のうちアルキルチオアルキル基としては、例えばメチルチオエチル基、エチルチオメチル基等が挙げられ、R<sup>2</sup>のうち低級アルコキシ基としては、炭素数1~6のアルコキシ基、例えばメトキシ基、エトキシ基、n-ブトキシ基、t-

プトキシ基等が挙げられる。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0020

【補正方法】変更

【補正内容】

【0020】実施例9

21-〔2-(アセチルアミノ)-3-エチルチオ-1-オキソプロピルオキシ]-9-フルオロ-11β, 17-ジヒドロキシ-16β-メチルプレグナ-1, 4-ジエン-3, 20-ジオン (化合物番号9) の合成:

21-ヨードベタメサゾン2.00gとN-アセチル-S-エチルシステイン2.90gを用い、実施例1と同様にし、標記化合物2.00gを得た。

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0.99(s, 3H), 1.05(d, 3H, J=7Hz), 1.19(t, 3H, J=7Hz), 1.28-3.11(m, 15H), 1.50(s, 3H), 1.88(s, 3H), 4.15(br. s, 1H), 4.55(m, 1H), 4.89(d, 1H, J=18Hz), 5.00(d, 1H, J=18Hz), 5.32(d, 1H, J=4Hz), 5.36(s, 1H), 6.00(s, 1H), 6.21(d, 1H, J=10Hz), 7.29(d, 1H, J=10Hz), 8.40(d, 1H, J=8Hz)

IR ν<sub>max</sub> (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3432, 2944, 1750, 1728, 1664, 1622, 1540, 1456, 1304, 1180, 1056, 890

---

フロントページの続き

(72)発明者 坂本 恵子

栃木県河内郡上三川町上蒲生2166

(72)発明者 土屋 秀一

栃木県宇都宮市泉が丘2丁目11-10